

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Eficácia anti-helmíntica do albendazole e levamisol utilizados isoladamente e em associação em ovinos da microrregião do Brejo Paraibano.

Ângela Imperiano da Conceição

Areia, 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
CURSO DE BACHARELADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

Eficácia anti-helmíntica do albendazole e levamisol utilizados isoladamente e em associação em ovinos da microrregião do Brejo Paraibano.

Ângela Imperiano da Conceição

**Trabalho de conclusão de curso
apresentado como requisito parcial
para a obtenção do título de Bacharel
em Medicina Veterinária pela
Universidade Federal da Paraíba, sob
orientação do prof. Dr. Suedney de Lima
Silva.**

Areia, 2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA VETERINÁRIA

FOLHA DE APROVAÇÃO

Nome do Autor:

Ângela Imperiano da Conceição

Título:

Eficácia anti-helmíntica do albendazole e levamisol utilizados isoladamente e em associação em ovinos da microrregião do Brejo Paraibano.

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em **Medicina Veterinária**, pela Universidade Federal da Paraíba.

Aprovada em: ____/____/____

Nota: _____

Banca Examinadora

Prof. Dr. Suedney de Lima Silva
Orientador – UFPB

Prof^a. Dra. Valeska Shelda Pessoa de Melo
UFPB

Prof^a. Dra. Sara Vilar Dantas Simões
UFPB

*Aos meus pais, Loester Imperiano e Elizete Ana;
Aos meus irmãos, Hértilla e Wédipo Imperiano;
À minha sobrinha, Júlia Imperiano; Aos meus
padrinhos, Rousseal Imperiano (in memoriam) e
M^a do Rosário (in memoriam); Aos meus primos,
Italo e Ismênia Imperiano; Aos meus amigos,
Monique S. Avelino, Roberta Ferreira, Vinícius
Mendes e José Ferreira; Por todo incentivo,
apoio, dedicação e carinho,*

DEDICO.

AGRADECIMENTO

À Deus, por todas as suas dádivas em minha vida. Minha fé em ti torna meus sonhos em possibilidades.

À toda minha família, pelo incentivo, cuidado, dedicação e amor. Pai (*Loester Imperiano*) e mãe (*Elizete Ana*), vocês são meus exemplos de vida e meu alicerce. E meus irmãos, que por tantas vezes discutimos, só quero que saibam que vocês dois, *Wédipo e Hértilla Imperiano*, são parte de minha essência. Os amo verdadeiramente.

À Universidade Federal da Paraíba, Campus II - Areia, pela minha formação profissional.

Ao Prof. Dr. *Suedney de Lima Silva*, pela orientação desde meados de minha graduação, pelos incontáveis conselhos, pela paciência e por tudo que me ensinou. Bem mais que um professor, tornastes um amigo durante esta jornada.

Aos membros da Banca examinadora, profas. Dr^a. *Sara Vilar Dantas Simões* e Dra. *Valeska Shelda Pessoa de Melo*, pelo aceite do convite, e pelos ensinamentos transmitidos sempre com muita dedicação e paciência. Vocês inspiram seus alunos, nunca duvidem disto.

A todos os professores do curso de Medicina Veterinária do Centro de Ciências Agrárias, em especial aos profs. Dr^a. *Ívia Carmen Talieri*, Dr^a. *Simone Boop*, e Dr. *Luis Eduardo Carvalho Buquera*. Obrigada por todos os puxões de orelha, incentivos, conversas e pela base profissional que ajudaram a construir.

À toda equipe do Laboratório de Preventiva do Hospital Veterinário por toda ajuda durante o projeto.

Aos Médicos Veterinários da Clínica de Grandes Animais do Hospital Veterinário, Ma. *Karla Campos Malta* e Me. *Ruy Brayner de Oliveira Filho*, pelos estímulos, confiança, oportunidades e amizade. Considero ambos como grandes professores da minha graduação, mesmo sem terem ministrado uma só aula. Obrigada por tudo!

Aos amigos, *Monique S. Avelino* e *José Ferreira da S. Neto*, pelo carinho, dedicação, cumplicidade, ironias e olhares compreendidos e pela incansável ajuda na parte prática do experimento. Vocês são dois dos grandes presentes que a Medicina Veterinária trouxe para minha vida. Eu adoro vocês, meus amigos queridos!

Aos amigos, *Francisca M^a. Barbosa* e *Diego Natan*, pela convivência, brincadeiras, conversas, e pela valiosa ajuda na execução do experimento.

Aos amigos, *Vinícius Mendes* e *Roberta Ferreira* pela inestimável amizade, por todo apoio, por todas as madrugadas de estudo compartilhadas, pelos trabalhos em equipe, pelo socorro certo nos momentos mais difíceis, e principalmente, agradeço pelas pessoas que vocês são e por estarem e minha vida.

Aos amigos, *Ana Clara França*, *Alinne Emanuelle*, *Aline Lívia*, *Tales Gil*, *Patrícia Lira* e *Flawana Karla*, pelo companheirismo e por todos os momentos que passamos juntos. Tudo seria bem mais difícil e menos alegre se vocês não estivessem comigo.

Aos queridos, *Luzia Rafaela L. de Paiva*, *Yuri Tavares* e *Wellington Lopes* pelo carinho, convívio, amizade e confiança. Obrigado!

Às amigas, *Izabely Maria Lira* e *Jessika Gadelha*, pelo incentivo, pelas longas conversas e risos arrancados. Vocês, em tão pouco tempo, tornaram-se duas grandes amigas!

Aos demais amigos, da turma de Medicina Veterinária 2010.2, dos estágios, do curso, do CCA.

Aos animais, dignos de toda dedicação, cuidado e respeito.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a concretização deste trabalho.

Sou Grata.

EPÍGRAFE

“...Sem sonhos, a vida não tem brilho. Sem metas, os sonhos não têm alicerces. Sem prioridades, os sonhos não se tornam reais. Sonhe, trace metas, estabeleça prioridades e corra riscos para executar seus sonhos. Melhor é errar por tentar do que errar por se omitir!”

(Augusto Cury)

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Ovinos adultos participantes do estudo experimental, criados em sistema semi-intensivo, no município de Areia localizado no Brejo Paraibano.....	18
Figura 2. Fezes frescas de um ovino participante do experimento, com presença de nematódeos.....	19
Figura 3. Pesagem individual dos animais participantes do experimento.	20
Figura 4. Setas indicando a visualização de ovos de helmintos na câmara de McMaster em aumento de 100x.	20

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Valores individuais de OPG observados nos momentos 0, 7 e 21, nos ovinos do grupo Albendazol (G1), Levamisol (G2) e grupo Associação (G3)..... 22
- Tabela 2.** Valores individuais da eficácia dos anti-helmínticos albendazol (G1), levamisol (G2) e em associação, sobre ovinos, criados em sistema semi-intensivo, no município de Areia-PB.....23
- Tabela 3.** Valores da RCOF dos grupos experimentais nos momentos 0, 7 e 21 sobre rebanho ovino, criado em sistema semi-intensivo, no município de Areia.....23
- Tabela 4.** Valores médios da contagem de OPG, antes (M0), 7 (M7) e 21 (M21) dias após a vermifugação, criados em sistema semi-intensivo no município de Areia-PB.....25

RESUMO

IMPERIANO, Ângela Conceição, Universidade Federal da Paraíba, setembro de 2015.
Eficácia anti-helmíntica do albendazole e levamisol utilizados isoladamente e em associação em ovinos da microrregião do Brejo Paraibano. Orientador: Prof. Dr. Suedney de Lima Silva.

A ovinocultura vem se destacando como importante atividade econômica, caracterizando-se como uma das principais áreas passíveis de exploração e de crescimento para o desenvolvimento da atividade no Brasil. Entretanto, um dos principais entraves ao crescimento deste segmento são as parasitoses por nematódeos gastrintestinais. Diferentes esquemas de tratamentos antiparasitários são utilizados, porém na maioria das vezes, não são adotados corretamente, e os endoparasitos desenvolvem resistência Anti-helmíntica. Sendo assim, afim de analisar a eficácia dos anti-helmínticos albendazole e levamisol, estes foram testados de maneira individual e em associação em ovinos criados semi-intensivamente, na microrregião do Brejo Paraibano no município de Areia. Participaram do projeto 28 animais, naturalmente infectados por larvas de nematódeos, independentemente de sexo, com idade compreendida entre 2 meses há 3 anos, que foram identificados e distribuídos aleatoriamente em três grupos. O grupo 1 foi medicado com albendazole, o 2 com levamisol e o 3 com a associação de ambos. Amostras de fezes de cada animal foram coletadas em momentos pré e pós-vermifugação para realização da contagem de OPG e determinação da eficácia dos princípios utilizados. Foi considerado eficaz, eficácia suspeita e ineficaz os resultados >90%, entre 80% e 90% e <80%, respectivamente, e para a comparação das médias de OPG por grupo, foi utilizado a ANAVA e teste de Tukey a 5%. Foi comprovada a resistência aos medicamentos, quando administrados isoladamente, entretanto, o tratamento utilizando a associação destes foi eficiente (100%), entretanto este não deverá ser o único método de controle da helmintose.

Palavras-chave: ovinocultura; endoparasitoses; resistência.

ABSTRACT

IMPERIANO, Ângela Conceição, Universidade Federal da Paraíba, September, 2015.
Anthelmintic efficacy of albendazole and levamisole used alone and in combination in sheep of the micro-region of Brejo Paraibano. Adviser: Prof. Dr. Suedney de Lima Silva.

The sheep breeding has emerged as Important economic activity, characterized as one of the main sectors for exploration and growth for the development of activity in Brazil. However, one of the main cumber the growth of this segment are the parasitosis by gastrointestinal nematodes. Different schemes of parasite treatments are used, but most of the time, they are not properly adopted, and the parasites develop anthelmintic resistance. Thus, in order to analyze the efficacy of anthelmintic albendazole and levamizol, these were tested individually and in combination in sheep raised semi-intensively, in the micro-region of Brejo Paraibano in the city Areia. Project participated 28 animals naturally infected with larvae of nematodes, regardless of gender, aged 2 months for 3 years, which have been identified and randomized into three groups. Group 1 was treated with albendazole, levamisole with 2 and 3 with both Association. Stool samples from each animal were collected in pre and post- worming to perform the count OPG and determining the effectiveness of the principles used. It was considered effective suspected effective and ineffective results >90%, between 80% and 90% and <80 % respectively, and means for comparing the OPG group, we used the test of variance analysis and Tukey 5%. It was proven resistance to drugs, when given alone, however, the treatment using the combination of these was efficient (100%) , however this should not be the only method of control of helminths.

Key words: sheep breeding; endoparasite; resistance.

SUMÁRIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES	i
LISTA DE TABELAS	ii
RESUMO	iii
ABSTRACT	iv
1 INTRODUÇÃO	12
2 MATERIAL E MÉTODOS	18
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
4 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS.....	27

1 INTRODUÇÃO

A exploração de pequenos ruminantes domésticos, historicamente, é uma atividade de grande importância econômico-social, particularmente na maioria dos países que possuem regiões de climas árido e semiárido (SIMPLICIO *et al.*, 2003). No Nordeste brasileiro, a ovinocultura vem se destacando como importante atividade econômica, se caracterizando como uma das principais áreas passíveis de exploração e de crescimento para o desenvolvimento da atividade no Brasil (ALBUQUERQUE *et al.*, 2014).

De acordo com dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, (2015), em 2012 o total do rebanho ovino do país já contava com 16.789.492 milhões de cabeças e a região Nordeste detém o maior número delas, totalizando pouco mais 9,8 milhões de animais. Os ovinos desta região são compostos em sua grande maioria por animais deslanados e semi-deslanados, dos quais os crioulos são os seus principais representantes, seguidos pelos animais das raças Santa Inês, Morada Nova, Somalis e os sem Padrão Racial Definido – SPRD, (CEZAR *et al.*, 2004).

Um dos principais entraves ao crescimento deste segmento são as parasitoses por nematódeos gastrintestinais, que representam o maior e mais grave problema sanitário dos pequenos ruminantes, chegando a inviabilizar economicamente a criação, devido a diminuição na produção de carne e leite, ao atraso no crescimento, à mortalidade que ocorre nas categorias mais susceptíveis, onde se enquadram os animais jovens com até seis meses de idade e as fêmeas no parto, além de despesas com mão de obra e anti-parasitários (AMARANTE e SALES, 2007; VIEIRA *et al.*, 2008).

Segundo AMARANTE (2005), vários aspectos influenciam a epidemiologia desta enfermidade, tais como: a capacidade do hospedeiro de desenvolver imunidade contra as infecções parasitárias, as condições climáticas, o manejo dos animais, superlotação da pastagem, condição nutricional, a idade e o estado fisiológico dos animais, etc.

A condição climática subtropical, embora favorável à criação em pastagens anuais, também permite o desenvolvimento de várias espécies de parasitas, acarretando grande parte das perdas observadas em criações de ovinos e caprinos,

impedindo o alcance produtivo dos animais, inclusive com a morte de animais jovens para reposição do plantel (MOLENTO, 2008).

As enfermidades parasitárias dos ovinos têm grande quantidade de agentes etiológicos. Na região semiárida do nordeste o *Haemonchus contortus* e *Trichostrongylus axei*, que se localizam no abomaso, *Trichostrongylus colubriformis*, *Strongyloides papillosus*, *Cooperia punctata*, *Cooperia pectinata* e *Bunostomum trigonocephalum*, que parasitam o intestino delgado, e *Oesophagostomum colubianum*, *Trichuris ovis*, *Trichuris globulosa* e *Skrjabinema* sp., que vivem no intestino grosso, são os principais parasitas encontrados (COSTA, *et al.*, 2011; VIEIRA *et al.*, 2008). Porém, dentre os helmintos gastrintestinais, o *Haemonchus* sp é a espécie que mais tem destaque em importância no Brasil, visto que, apresenta maior prevalência, alta intensidade de infecção, grande potencial patogênico, e é responsável por significativas perdas econômicas (AMARANTE *et al.*, 2004; COSTA *et al.*, 2011; VERÍSSIMO *et al.*, 2008; VIEIRA *et al.*, 2008).

Estes parasitos gastrintestinais passam por duas fases durante seu desenvolvimento: uma fase de vida livre e uma fase parasitária. A primeira refere-se ao tempo em que os parasitos se encontram no ambiente, e se inicia com a eliminação dos ovos juntamente com as fezes do hospedeiro. Nesta fase, após a eclosão do ovo ocorre a liberação da larva de estagio 1, e a mesma evolui mais duas vezes até tornar-se larva infectante (L3) e ser ingerida concomitantemente com a pastagem. A segunda fase corresponde a partir do momento em que o parasito é ingerido pelo hospedeiro, e uma vez no organismo, o mesmo poderá evoluir para outras fases larvais (L4 e L5) até tornar-se adulto e ter a capacidade de produzir ovos, os quais serão eliminados com as fezes, reiniciando o ciclo (AMARANTE *et al.*, 2009; VERÍSSIMO *et al.*, 2008).

Entretanto, alguns endoparasitos tem a capacidade de diminuir sua atividade e manter-se em sua forma larval (L4) na mucosa de um segmento do trato gastro intestinal do hospedeiro, sendo esse fenômeno denominado hipobiose (AMARANTE, 2008). Ainda não se conhece totalmente o mecanismo que faz com que as larvas iniciem ou deixem esse processo, mas, sabe-se que existe uma relação direta com a imunidade do hospedeiro e as condições externas como temperatura e umidade, as quais influenciam diretamente com a sobrevivência dos parasitos na fase de vida livre. Portanto, do ponto de vista epidemiológico, a hipobiose tem muita importância, já que assegura a sobrevivência dos parasitos quando as condições externas a eles são

desfavoráveis, proporcionando assim, um reservatório de infecções inaparentes de larvas, que podem complicar um tratamento com anti-helmíntico e interferir nos resultados dos programas de controle (COSTA et al., 2011; MOLENTO, 2004).

Com uma visão mais ampla das endoparasitoses, é possível reconhecer a impossibilidade de erradicar os parasitos gastrintestinais e a necessidade de promover ações de controle que visem equilibrar a relação parasito-hospedeiro. Isto pressupõe a necessidade de correto diagnóstico do gênero de parasito envolvido, bem como da resposta do hospedeiro, e por este motivo, atualmente é dada a devida importância ao diagnóstico da verminose por meio de exames clínicos (método FARMACHA®, sinais clínicos) e exames de fezes (OPG, coprocultura e outros), exame de sangue (hemograma) além de outros exames mais detalhados que englobam biologia molecular. Com um adequado e precoce diagnóstico das endoparasitoses é possível traçar estratégias de controle, integrando vertentes como manejo, uso de antiparasitários, boa nutrição, entre outros, minimizando assim os efeitos negativos que a criação sofre com este problema (SALGADO e MORAIS, 2014).

Diferentes esquemas de tratamentos são utilizados a fim de reduzir ou eliminar os efeitos adversos do parasitismo. Dos esquemas de controle, o estratégico é o mais expandido, sendo aplicados tratamentos com um anti-helmíntico de alta eficácia, antes que ocorra um aumento significativo da população de parasitos em épocas do ano predeterminadas (SANGSTER, 2001). Entretanto, na maioria das vezes, os produtores não adotam corretamente este esquema, e administram produtos sem levar em consideração os fatores epidemiológicos da região, os quais interferem diretamente na população parasitária ambiental e, conseqüentemente, na reinfecção do rebanho, sendo esta a falha mais grave, além disso não realizam anualmente, de forma racional, a alternância dos grupos químicos utilizados; com isso, os endoparasitos rapidamente desenvolvem resistência às drogas disponíveis no mercado (MOLENTO, 2004).

Os principais grupos de anti-helmínticos utilizados no tratamento de nematódeos são: os benzimidazóis (ex: tiabendazol, albendazol, febendazol, mebendazol, oxfendazol, oxibendazol) e pró-benzimidazóis (ex: febantel, tiofanato, netobimim); os imidotiazóis (ex: Cloridrato de levamisole) e as tetrahidropirimidinas; as salicilanilidas (ex: radoxanida, oxiclozamida e closantel); as lactonas macrolíticas,

que são o grupo das avermectinas (ex: Ivermectina, moxidectina, milbemicinas), e os organofosforados (ex: triclorfon e haloxon), (BORGES, 2003; BOWMAN, 2006.).

Os benzimidazóis levam a alterações ultraestruturais nas células intestinais de nematoides, podendo ainda inibir enzimas alterando os mecanismos energéticos do parasito e ocorre a interrupção e/ou diminuição da produção de ovos dos nematoides. Já os imidotiazóis, provocam uma paralisia espástica nos nematoides, determinando uma contração muscular estável, o que facilita a eliminação do parasito. Esse grupo de anti-helmínticos, têm ação somente contra nematoides adultos, sendo que o levamisol tem boa atividade contra adultos e estádios larvares em desenvolvimento, mas não contra larvas em hipobiose, porém, contrastando com os benzimidazóis, esses não são ovicidas (BOWMAN, 2006; KÖHLER, 2001; SPINOSA *et al.*, 2011).

O uso intensivo de anti-helmínticos pertencentes aos grupos dos benzimidazóis (BZs), dos imidazotiazóis (levamisole, LEV) e das lactonas macrocíclicas (avermectinas e milbemicinas, LMs) teve um impacto positivo inicial durante décadas passadas, mas atualmente constitui a forma mais desastrosa de controle, resultando na seleção e propagação de parasitos resistentes com alto índice de homozigose (RR) e perda total da heterogenia para indivíduos suscetíveis (SS), e, eventualmente, uma droga anteriormente eficaz deixa de atuar e deve ser substituída por outra (FONTES e MOLENTO, 2013).

A resistência Anti-helmíntica (RA) é definida como a capacidade de uma população de parasitas em sobreviver a doses de anti-helmínticos que poderiam ser letais para populações susceptíveis, e essa habilidade de sobreviver a futuras exposições de uma droga pode ser transmitida aos seus descendentes, ou seja, acontece uma seleção química dos nematoides após poucas gerações devido à constante exposição dos organismos aos medicamentos. Portanto, a RA é estabelecida, acelerada e agravada pelo curto intervalo entre os tratamentos anti-helmínticos, bem como pela rotação rápida de princípio ativo, a utilização de medicamentos de longa persistência, a implantação de animais infectados com nematoides já resistentes e a quantidade de nematoides em refugia, isto é, os estágios de vida livre nas pastagens, não sendo expostos ao anti-helmíntico (BOWMAN, 2006; MELO *et al.*, 2003; MOLENTO, 2004; VIEIRA *et al.*, 2008).

Os primeiros relatos de RA em ovinos no Brasil foram na década de 1960, onde o *H. contortus* adquiriu esta característica frente ao thiabendazol (SANTOS, 1967).

Mais tarde em 1976 foram relatados a resistência de outros nematoides ao levamisol e ao morantel, e em 1987, na África do Sul, a ivermectina (KAPLAN, 2004; MOLENTO, 2005). Este fenômeno ocorre frente a todos os compostos químicos com graves consequências econômicas no mundo todo. Quando a RA ocorre entre produtos do mesmo grupo químico é chamada de RA lateral; quando são envolvidas duas drogas, de grupos diferentes, este fenômeno é chamado de RA cruzada. Porém, se um parasita é resistente a mais de duas bases farmacológicas tem-se o fenômeno da resistência anti-helmíntica múltipla (RAM), (MOLENTO, 2005).

O Teste de Redução na Contagem de Ovos nas Fezes (TRCOF) *in vivo* é o método mais amplamente utilizado para a detecção e o monitoramento da resistência anti-helmíntica (COLES *et al.*, 1992). Este teste pode ser usado com todos os grupos de anti-helmínticos, independentemente do seu mecanismo de ação e a eficácia da droga é estimada por meio da comparação das contagens de ovos de nematoides nas fezes antes e depois do tratamento, sendo o tempo definido de acordo com o grupo testado (FONTES e MOLENTO, 2013). A RA será comprovada quando uma determinada droga que apresentava redução acima de 99% da carga parasitária tiver redução menor do que 95% contra determinado organismo após certo período de tempo (BARGER, 1995).

É necessário que se encontrem alternativas para a recuperação da eficácia das drogas antiparasitárias sobre populações de helmintos multirresistentes, e algumas dessas alternativas podem se dar através de medicamentos com concentrações mais elevada (longa ação), aumento das doses de medicamentos, e combinações de princípios ativos já conhecidos, porém, estas medidas devem ser aplicadas em conjunto com um manejo adequado dos animais e do protocolo de tratamento (CEZAR *et al.*, 2010).

As combinações medicamentosas são consideradas como terapia ideal para o tratamento de doenças infecciosas importantes, como é o caso da tuberculose, por exemplo, e, portanto, desempenham um papel fundamental na melhoria da eficácia terapêutica (HU *et al.*, 2010).

Na medicina humana a resistência aos medicamentos anti-helmínticos também preocupa, e as associações destas drogas têm sido bastante utilizadas, sobretudo para controlar parasitas já resistentes e para aumentar a eficácia do tratamento, devendo esta, nestes casos, ser sempre avaliada para explorar os possíveis efeitos

aditivos e identificar uma combinação que poderia retardar a ocorrência de resistência aos medicamentos anti-helmínticos para cada classe de droga (ALBONICO *et al.*, 2003).

Os tratamentos que utilizam a associação de anti-helmínticos são otimizados quando tiverem seus princípios ativos diferentes, visto que, dessa forma a probabilidade de acontecer um sinergismo aumenta, já que serão necessários diferentes mecanismos adaptativos dos parasitas para que estes resistam à combinação dos princípios ativos, e isso tenderá a dificultar o desenvolvimento da RA. Em pequenos ruminantes este tipo de tratamento é comumente empregado no controle de nematódeos já resistentes, e para tal, é utilizado drogas que já apresentam ineficácia quando administradas de forma individual (CEZAR *et al.*, 2011).

Em virtude da comprovação, mediante exames coprológicos, da existência de surto causado por nematoides gastrointestinais em um rebanho de ovinos, naturalmente infectado, criados semi-confinados, no município de Areia-PB, propôs-se a realização deste estudo, cujo objetivo foi analisar a eficácia dos anti-helmínticos albendazole e levamisole, individualmente ou em associação.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O experimento foi realizado no município de Areia-PB, localizado na microrregião do Brejo paraibano, a 06° 57' 48" S e 35° 41' 30" W, (IBGE, 2015), entre os meses de setembro a outubro (final do período chuvoso), onde a umidade e a temperatura ambiental favorecem a sobrevivência dos parasitos em estágio de vida livre.

Foram utilizados 28 ovinos, independentemente de sexo, com idade variando entre 2 meses e 3 anos, sendo cinco da raça Dopper e os demais sem raça definida (SRD). Os animais eram criados semi-intensivamente, em pastagem de *brachiaria decumbens*, sendo soltos no início da manhã e confinadas à tarde, com oferta de silagem de milho e água *ad libitum* (FIGURA 1). Os ovinos eram naturalmente infectados por larvas de nematódeos (FIGURA 2).



Figura 1. Ovinos adultos participantes do estudo experimental, criados em sistema semi-intensivo, no município de Areia localizado no Brejo Paraibano.



Figura 2. Fezes frescas de um ovino com presença de endoparasitas.

Participaram do experimento apenas animais considerados saudáveis, sob avaliação clínica geral (FEITOSA, 2014), os que não receberam nenhum tipo de anti-helmíntico por pelo menos 30 dias que antecederam o início do experimento e que apresentaram a contagem de ovos por grama de fezes (OPG) ≥ 200 . Estes animais foram identificados e distribuídos aleatoriamente em três grupos experimentais. Os ovinos do grupo 1 (N= 10) foram medicados com albendazole (Farmazole®) por via oral, na dose de 5,4 mg/Kg de peso corporal, os animais do grupo 2 (N= 10) foram medicados com levamisol (Ripercol®) por via IM, na dose de 7,5 mg/Kg de peso corporal e os ovinos do grupo 3 (N= 8) foram medicados com a associação do Albendazol e levamisol nas doses e vias de administração já citados. Foi considerado como grupo controle cada grupo experimental no seu momento zero (M0).

As amostras de fezes de cada animal foram coletadas diretamente da ampola retal nos momentos M0 (antes da vermifugação), M7 (sete dias após a vermifugação) e M21 (vinte e um dias após a vermifugação), colocadas em sacos plásticos previamente identificados e imediatamente acondicionadas em caixas isotérmicas contendo gelo, sendo mantidas a 4°C até o momento das análises, que ocorreu em até 24 horas após a coleta, no laboratório de Preventiva do Hospital Veterinário.

Antes da administração dos antihelmínticos, todos os animais foram devidamente pesados (FIGURA 3), e as dosagens e vias de administração foram seguidas de acordo com as recomendações dos fabricantes.



Figura 3. Pesagem individual dos animais participantes do experimento.

Para realização do exame coproparasitológico, foi utilizada a câmara de McMaster, seguindo o teste de McMaster modificado, pela técnica descrita por Gordon e Whitlock (1939), objetivando a contagem de ovos por grama de fezes – OPG. Foram pesados e utilizados 3g de fezes de cada animal, as quais foram diluídas em 45ml de solução hipersaturada de açúcar, posteriormente foram coadas para promover a flutuação dos ovos de helmintos e posterior identificação e contagem (FIGURA 4).

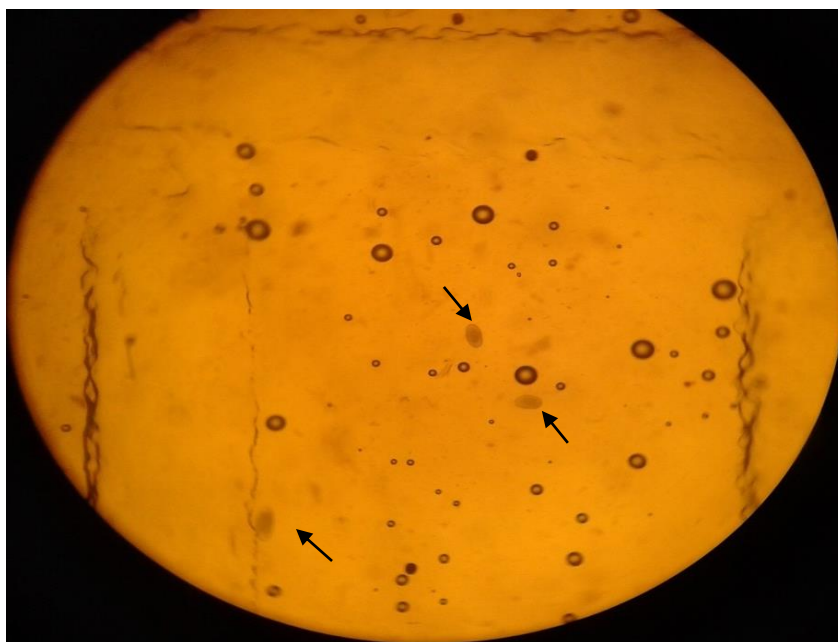


Figura 4. Setas indicando a visualização de ovos de helmintos na câmara de McMaster em aumento de 100x.

Neste trabalho utilizou-se o teste crítico, onde se compara os resultados de um mesmo grupo, pré e pós tratamento (MOLENTO, 2004), e para a avaliação da redução na contagem de ovos nas fezes (RCOF) ou eficácia das drogas administradas durante o experimento, foi utilizada a fórmula: $Eficácia/RCOF = \left[\left(\frac{OPGc - OPGt}{OPGc} \right) \right] \times 100$, onde OPGc é a média do número de ovos por grama de fezes do grupo controle (M0 de cada grupo) e OPGt é a média do número de ovos por grama de fezes do grupo de animais tratados (NICIURA et al., 2009). O teste da RCOF é considerado o método de escolha para o monitoramento da eficácia anti-helmíntica (COLES *et al.*, 1992).

A avaliação da eficácia dos anti-helmínticos utilizados foi determinada de acordo com a proposta por ZAJAC e CONBOY (2006) em que, considera-se Eficácia > 90% = Eficiente; Eficácia 80% a 90% = Baixa eficiência ou Suspeita; Eficácia < 80% = Ineficiente.

Para a análise estatística dos resultados, utilizou-se um delineamento inteiramente casualizado, em parcelas subdivididas, com medidas repetidas no tempo. Empregou-se análise de variância e teste de Tukey a 5% para a comparação das médias de cada tratamento em função do tempo e dos tratamentos em cada momento avaliado, segundo os procedimentos do *General Linear Models* (Proc GLM - SAS, 2002). Para minimizar os efeitos da desigualdade das variâncias entre os grupos, a análise foi realizada após transformação logarítmica dos dados.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Conforme dados apresentados na TABELA 1, pode-se observar que praticamente todos os animais apresentavam contagens elevadas de OPG e que houve oscilação nessa contagem ao longo do período experimental em todos os grupos analisados e a variação mais significativa foi observada no G3, chegando a apresentar OPG zero no M7, resultado não encontrado nos demais grupos. Percebe-se ainda que no M21, em todos os grupos, ocorreu aumento da contagem do OPG, evidenciando uma elevação do nível de infecção nos animais, em decorrência de reinfecção ambiental, do mecanismo de hipobiose, ou mesmo devido à persistência da infecção nos hospedeiros, onde, mesmo após o tratamento, no M7 os grupos 1 e 2 apresentaram contagens de OPG elevadas.

Tabela 1. Valores individuais de OPG observados nos momentos 0, 7 e 21, nos ovinos do grupo Albendazol (G1), grupo Levamisol (G2) e grupo Associação (G3).

Animal	G1			Animal	G2			Animal	G3		
	M0	M7	M21		M0	M7	M21		M0	M7	M21
0014	2.100	1.200	1.450	0022	1.200	950	1.200	0023	5.150	0,0	250
0012	3.250	1.400	1.450	0011	1.350	950	1.450	0044	6.400	0,0	0,0
0020	3.250	1.450	1.750	0021	6.850	1.850	2.150	0058	1.800	0,0	300
0007	1.750	1.300	1.300	0050	1.700	1.100	1.200	0054	1.750	0,0	0,0
0018	2.600	1.200	1.450	0025	5.950	2.300	2.750	0042	1.700	0,0	0,0
0009	2.050	900	1.200	0030	9.350	2.450	2.950	0003	4.850	0,0	250
0010	5.500	1.450	1.600	0046	1.950	1.000	1.050	0040	11.550	0,0	0,0
0048	1.300	750	1.000	0052	1.150	650	900	0016	6.400	0,0	0,0
0056	1.500	450	700	0005	1.750	1.200	1.400				
000b	850	400	650	0019	400	150	650				
Média	2.415	1.050	1.255	-	3.165	1.260	1.570	-	4.950	0,0	100

Analisando a TABELA 2 podemos observar que dentro de cada grupo há diferença da eficácia do tratamento entre os indivíduos, provavelmente decorrente do surgimento de resistência anti-helmíntica em alguns animais.

Tabela 2. Valores individuais da eficácia dos anti-helmínticos albendazol (G1), levamisol (G2) e em associação (G3), sobre ovinos, criados em sistema semi-intensivo, no município de Areia-PB.

Animal	Efic.% - G1			Animal	Efic. % - G2			Animal	Efic. % - G3		
	M0	M7	M21		M0	M7	M21		M0	M7	M21
0014	0,0	42,8	30,95	0022	0,0	20,8	0,0	0023	0,0	100,0	95,14
0012	0,0	56,92	55,38	0011	0,0	29,62	-7,4	0044	0,0	100,0	100,0
0020	0,0	55,38	46,15	0021	0,0	72,99	68,61	0058	0,0	100,0	83,33
0007	0,0	25,71	25,71	0050	0,0	35,29	29,41	0054	0,0	100,0	100,0
0018	0,0	53,84	44,23	0025	0,0	61,34	53,78	0042	0,0	100,0	100,0
0009	0,0	56,09	41,46	0030	0,0	73,79	68,44	0003	0,0	100,0	94,84
0010	0,0	73,63	70,9	0046	0,0	48,71	46,15	0040	0,0	100,0	100,0
0048	0,0	42,3	23,07	0052	0,0	43,47	21,73	0016	0,0	100,0	100,0
0056	0,0	70	53,33	0005	0,0	31,42	20				
000b	0,0	52,94	23,52	0019	0,0	62,5	-62,5				
Média	0,0	52,96	41,47	-	0,0	47,99	23,82	-	0,0	100,0	96,66

A eficácia dos medicamentos testados (TABELA 3) variou entre os grupos experimentais, com eficácia média inferior a 90% nos grupos G1 e G2 no M7. Portanto, apenas o grupo G3 se enquadra na classificação de eficaz, onde seus resultados tanto no M7 como no M21 ultrapassaram os 95% (ZAJAC e CONBOY, 2006).

Tabela 3. Valores da RCOF dos grupos experimentais nos momentos 0, 7 e 21 sobre rebanho ovino, criado em sistema semi-intensivo, no município de Areia-PB.

GRUPOS	RCOF M0 (%)	RCOF M7 (%)	RCOF M21 (%)
G1 (Albendazol)	0,0	56,52	48,03
G2 (Levamisol)	0,0	60,18	50,17
G3 (Associação)	0,0	100	97,97

Neste rebanho estudado há uma resistência aos anti-helmínticos Albendazol e levamisol, uma vez que quando usados isoladamente não atingem as metas percentuais exigidas para serem classificados como drogas eficazes (ZAJAC e CONBOY, 2006). Estes dados são semelhantes aos encontrados em estudos realizados em rebanhos de ovinos no semiárido nordestino em 2003 (MELO *et al.*, 2003) e posteriormente em 2009 (MELO *et al.*, 2009), onde das fazendas visitadas 59% apresentaram nematódeos resistentes ao levamisol e 88% a drogas do grupo dos benzimidazóis, ao qual o Albendazol pertence. No sul do país, ECHEVARRIA

(1996) observou que em média 90% dos rebanhos estudados apresentavam nematódeos resistentes aos benzimidazóis e 84% ao levamisol, e SOUZA (1998) constatou resistência anti-helmíntica de 80% em 25 rebanhos ovinos testados para levamisol. Em estudos mais recentes, RAMOS *et al* (2002), SCZESNY-MORAES *et al.* (2010), SALVADEGO *et al.* (2011), detectaram a resistência anti-helmíntica ao albendazol e ao levamisol em rebanhos ovinos também da região do sul do Brasil.

Os resultados encontrados no grupo G3 corroboram com os obtidos por BUZZULINI *et al.* (2007), onde constataram que a ação conjunta de albendazol com o levamisol foi 100% eficaz no combate de parasitas nematódeos de ovinos em Jaboticabal-SP. SOCCOL *et al.* (2004) e CEZAR *et al.* (2011), avaliando a resistência anti-helmíntica, também perceberam que a associação de drogas antiparasitárias, com diferentes mecanismos de ação, apresentou elevados resultados de eficácia no controle de uma população de nematódeos gastrintestinais resistente, inclusive utilizando drogas semelhantes as nossas combinações, divergindo drasticamente dos resultados obtidos pelos princípios ativos utilizados isoladamente, assim como pode-se observar neste estudo em questão.

A redução na contagem de OPG no M7 ocorreu em todos os grupos experimentais (TABELA 4), porém, foi significativamente maior apenas nos animais do G3, conferindo a este grupo maior eficácia terapêutica. O aumento da contagem de OPG no momento M21 nos três grupos pode ser justificado pela existência de um elevado número de parasitos nos animais no M7 (grupo 1 e 2) evidenciado pela alta contagem de OPG neste momento, e pelo rápido desenvolvimento dos nematoides em estágios de vida livre nas pastagens, passando de ovo à L3 (larva infectante) entre aproximadamente uma semana a vinte e um dias (URQUHART *et al.*, 1998), havendo assim, uma reinfecção dos animais. Além disso, fatores relacionados ao parasita (espécies mais patogênicas, ambiente favorável) ou ao próprio hospedeiro (idade, imunidade, estado nutricional) influenciam diretamente a taxa de infecção (AMARANTE, 2009).

Tabela 4. Valores médios da contagem de OPG de ovinos, antes (M0), 7 (M7) e 21 (M21) dias após a vermifugação, criados em sistema semi-intensivo no município de Areia-PB.

Tempo	Grupos experimentais		
	G1	G2	G3
M0	2.415 ^{Aa}	3.165 ^{Aa}	4.950 ^{Ac}
M7	1.050 ^{Ba}	1.260 ^{Ba}	0,0 ^{Aa}
M21	1.255 ^{Ba}	1.570 ^{Ba}	100,0 ^{Ab}

Médias seguidas de letras maiúsculas diferentes na mesma linha e de letras minúsculas diferentes na mesma coluna diferem entre si pelo teste de Tukey (P <0,05). Valores reais de dados submetidos à transformação logarítmica.

A associação medicamentosa de anti-helmínticos vem como uma forma de controle parasitário alternativo (MOLENTO, 2004) mas, o sucesso de um programa de controle parasitário não depende somente de um esquema de tratamento eficaz como método profilático à resistência anti-helmíntica, ou até mesmo com a mesma já instalada. Devem ser adotados métodos alternativos ou implantar um sistema integrado de controle parasitário (MELO *et al.*, 2003; MOLENTO, 2004;).

4 CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos conclui-se que a utilização isolada dos anti-helmínticos albendazole e levamisol não foi eficaz na redução de OPG, não sendo recomendada a sua utilização isoladamente, uma vez que foi comprovada a resistência contra ambos. Entretanto, a associação destes fármacos apresentou 100% de eficácia, podendo ser recomendado como controle terapêutico às helmintoses de ovinos para o rebanho em questão no Brejo Paraibano.

REFERÊNCIAS

- ALBONICO, M.; BICKLE, Q.; RAMSAN, M.; *et al.* Efficacy of mebendazole and levamisole alone or in combination against intestinal nematode infections after repeated targeted mebendazole treatment in Zanzibar. **Bull. World Health Organ.** 81:343-352, 2003. Disponível em: http://<www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S004296862003000500008>. Acesso em: 11 de janeiro de 2015.
- ALBUQUERQUE, L.F.; BATISTA, A.S.M.; FILHO, J.T.A. Fatores que influenciam na qualidade da carne de cordeiros santa inês. *Essentia - Revista de Cultura, Ciência e Tecnologia da UVA*, Sobral, vol. 16, p. 43-60, 2014.
- AMARANTE, A. F. T.; SALES, R.O. Controle de endoparasitoses dos ovinos: Uma Revisão. **Revista Brasileira de Higiene e Sanidade Animal**, Fortaleza, v. 01. n. 02, p. 14-36, 2007.
- AMARANTE, A. F.T; BRICARELLO, P. A.; ROCHA, R. A.; GENNARI, S. M.. Resistance of Santa Inês, Suffock and Ile de France lambs to naturally acquired gastrointestinal nematode infections. **Veterinary Parasitology**, v. 120, Issue 1-2, p. 91-106, 2004.
- AMARANTE, A.F.T. Controle de verminose. **Revista do Conselho Federal de Medicina Veterinária**. Brasília, DF, ano 11, n. 34, p. 19-30, 2005.
- AMARANTE, A.F.T. Fatores que afetam a resistência dos ovinos. In: _____. **Alternativas de controle da verminose em pequenos ruminantes / Coordenação de Cecília José Veríssimo**. Nova Odessa: Instituto de Zootecnia, 127 f.: il. p.15-25. 2008.
- AMARANTE, A.F.T. Nematoides gastrintestinais em ovinos. In: _____. **Doenças parasitárias de caprinos e ovinos: epidemiologia e controle**. Brasília, DF: Embrapa Informação Tecnológica. p.19-61. 2009.

BARGER, I.A. Control strategies minimizing the use of anthelmintics, In:25th SHEEP AND BEEF CATTLE SEMINAR, **Veterinary Continuing Education, Massey University**, Anais... Palmerston North, New Zealand. p. 59-66. 1995.

BORGES C.C.L. Atividade *in vitro* de anti-helmínticos sobre larvas infectantes de nematódeos gastrintestinais de caprinos, utilizando a técnica de coprocultura quantitativa (Ueno, 1995). **Revista Parasitologia Latinoamericana** p.142-147, 2003.

BOWMAN, D.D. Drogas Antiparasitárias, In: _____. **Parasitologia veterinária de Georgis**. São Paulo: Manole, 8. ed., p.244-278. 2006.

BUZZULINI, C.; SOBRINHO, A. G. S.; COSTA, A. J.; SANTOS, T. R.; BORGES, F. A.; SOARES, V. E. Eficácia anti-helmíntica comparativa da associação albendazole, levamisole e ivermectina à moxidectina em ovinos. **Pesquisa Agropecuária Brasileira**, Brasília, v.42, n.6, p.891-895, 2007.

CEZAR, A.S.; RIBAS, H.O.; PIVOTO, F.L.; *et al.* Combinação de drogas antiparasitárias como uma alternativa para o controle de nematódeos gastrintestinais multirresistentes em ovinos. **Revista Pesquisa Veterinária Brasileira**. 31(2):151-157, 2011.

CEZAR, A.S.; VOGEL, F.S.F.; SANGIONI, L.A.; *et al.* Ação anti-helmíntica de diferentes formulações de lactonas macrocíclicas em cepas resistentes de nematódeos de bovinos. **Revista Pesquisa Veterinária Brasileira**. 30:523-528. 2010.

CEZAR, M.F.; SOUZA, B.B; SOUZA, W.H.; *et al.* Avaliação de parâmetros fisiológicos de ovinos Dorper, Santa Inês e seus mestiços perante condições climáticas do trópico semiárido nordestino. **Revista Ciência e Agrotecnologia**, Lavras, v. 28, n. 3, p. 614-620, 2004.

COLES, G. C.; BAUER, C.; BORGSTEEDE, F. H. M.; *et al.* World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (WAAVP) methods for the detection of anthelmintic resistance in nematodes of veterinary importance. **Veterinary Parasitology**, v. 44, p. 35-44, 1992.

COSTA, K.M.F.M.; AHID, S.M.M.; SOTO-BLANCO, B.; *et al.* Efeitos do tratamento com closantel e ivermectina na carga parasitária, no perfil hematológico e bioquímico sérico e no grau Famacha de ovinos infectados com nematódeos. **Revista Pesquisa Veterinária Brasileira**, vol.31, n.12, p. 1075-1082, 2011.

COSTA, V.M.M.; SIMÕES, S.V.D.; RIET-CORREA, F. Controle das parasitoses gastrintestinais em ovinos e caprinos na região semiárida do nordeste do Brasil. **Revista Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, vol. 31, n. 1, p. 65-71, 2011.

ECHEVARRIA, F. A. M. Resistência anti-helmíntica. In: Terezinha Padilha (Editora) **Controle de nematóides gastrintestinais em ruminantes**. p.53-76, 1996.

FEITOSA, F.L.F. **Semiologia veterinária: a arte do diagnóstico**. 3.ed. São Paulo: Roca. 735p. 2014.

FONTES, F. S.; MOLENTO, M. B. Resistência anti-helmíntica em nematoides gastrintestinais de pequenos ruminantes: avanços e limitações para seu diagnóstico. **Revista Pesquisa Veterinária Brasileira**, Rio de Janeiro, v. 33, n. 12, p. 1391-1402, 2013.

GORDON, H. M.; WHITLOCK, H. V. A new technique for counting nematode eggs in sheep faeces. **Journal of the Commonwealth Science and Industry Organization**, v.12, p.50-52, 1939. Disponível em: <http://www.uff.br/diagmsv/index.php?option=com_content&view=article&id=54:gordon&Itemid=60>. Acesso em: 15 de janeiro de 2015.

HU, Y.; PLATZER, E.G.; BELLIER, A.; AROIAN, R.V. **Discovery of a highly synergistic anthelmintic combination that shows mutual hypersusceptibility**. PNAS 107:5955-5960, 2010. Disponível em: <<http://www.pnas.org/content/107/13/5955.full>> Acesso em: 11 de janeiro de 2015.

IBGE- **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística** - acesso on line ao efetivo de ovinos em 31.12 e participações relativa e acumulada no efetivo total, segundo as Unidades da Federação e os 20 municípios com os maiores efetivos, em ordem decrescente - 2012. Disponível em: <http://Municipal/2012/tabelas_pdf/tab17.pdf>. Acesso em: 5 de janeiro de 2015.

IBGE- **Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística**. Cidades. Disponível em: <http://www.cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=250110&search=||infogr%E1ficos:-informa%E7%F5es-completas>. Acesso em: 25 de maio de 2015.

KAPLAN, M. R. Drug resistance in nematodes of veterinary importance: a status report. Review; **Trends in Parasitology** Vol. 20 No. 10 October. 2004.

KÖHLER, P. The biochemical basis of anthelmintic action and resistance. **International Journal for Parasitology**. v.31. p.336-345. 2001.

MELO, A.C.F.L.; BEVILAQUA, C. M. L.; REIS, I. F. Resistência aos anti-helmínticos benzimidazóis em nematóides gastrintestinais de pequenos ruminantes do nordeste Brasileiro. **Ciência Animal Brasileira**, v. 10, n. 1, p. 294-300, 2009.

MELO, A.C.F.L.; REIS, F.I.; BEVILAQUA, C.M.L.; *et al.* Nematódeos resistentes a anti-helmínticos em rebanhos de ovinos e caprinos do estado do Ceará, Brasil. **Revista Ciência Rural**, Santa Maria, v. 33, p.339-344, 2003.

MOLENTO, M. B. Avanços no diagnóstico e controle das helmintoses em caprinos. I Simpósio Paulista de Caprinocultura (SIMPAC). **Multipress**, Jaboticabal, p.101-110, 2005.

MOLENTO, M. B. Método famacha tratamento seletivo no controle do *haemonchus contortus*, In: _____. **Alternativas de controle da verminose em pequenos ruminantes / Coordenação de Cecília José Veríssimo**. Nova Odessa: Instituto de Zootecnia, 127 f.: il. p.25-32. 2008.

MOLENTO, M. B. Resistência de helmintos em ovinos e caprinos. **Revista Brasileira de Parasitologia Veterinária**, Ouro Preto, v. 13, p.82-85, 2004.

RAMOS, C. I.; BELLATO, V.; ÁVILLA, V. S.; COUTINHO, G. C; SOUZA, A. P. Resistência de parasitos gastrointestinais de ovinos a alguns anti-helmínticos no Estado de Santa Catarina, Brasil. **Ciência Rural**, Santa Maria, RS, v. 32, n. 3, p. 473-477. 2002.

SALGADO, J. A.; MORAES, F. R. **Coprocultura: Um exame Importante no Controle de Verminose**. 2014. Disponível em:
<http://www.zoonews.com.br/exibir_noticias.php?a=view&idnoticia=206872&tipo=2>
Acessado em: 05 de janeiro de 2015.

SALVADEGO, T. A.; BORBA, T. C.; FERIGOLLO, A. P.; JACOBI, R.; OLIVEIRA, P.; RUAS, J.; SEMMELMANN, C. E. N.; PAPPEN, F. G. Avaliação da eficácia anti-helmíntica em rebanho ovino do alto uruguai catarinense. **Instituto Federal Catarinense** – campus Concórdia, I Mostra de iniciação científica, 2011.

SANGSTER, N. C. Managing parasiticide resistance. **Veterinary Parasitology**. v.98, p.89-109, 2001.

SANTOS, V. T.; GONÇALVES, P. C. Verificação de estirpes de *Haemonchus contortus* resistentes ao Thiabendazole no Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Fac. Agron. Vet. UFRGS**, v.9, p.201-209, 1967.

SCZESNY-MORAES, E.; BIANCHIN, I.; DA SILVA, K. F.; CATTO, J. B.; HONER, M. R.; PAIVA, F. Resistência anti-helmíntica de nematóides gastrintestinais em ovinos, Mato Grosso do Sul. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v.30, n.3, p.229-236, março, 2010.

SIMPLÍCIO, A. A.; WANDER, A. E.; LEITE, E. R.; *et al.* A caprino-ovinocultura de corte como alternativa para a geração de emprego e renda / - **Sobral: Embrapa Caprinos**. 44 p. Documentos, 48, 2003. Disponível em:
<<http://www.infoteca.cnptia.embrapa.br/handle/doc/531307>>. Acesso em: 06 de janeiro de 2015.

SOCOL, V. T.; DE SOUZA, F. P.; SOTOMAIOR, C.; CASTRO, E. A.; MILCZEWSKI, V.; MOCELIN, G.; PESSOA E SILVA, M. C. Resistance of gastrointestinal nematodes to anthelmintics in sheep (*Ovis aries*). **Brazilian Archives of Biology and Technology**, Curitiba, v. 47, n. 1, 2004.

SOUZA, F.P. Contribuição para o estudo da resistência de helmintos gastrintestinais de ovinos (*Ovis aries*) aos anti-helmínticos, no Estado do Paraná. **Archives of veterinary Science**, v.3, n.1. 1998.

SPINOSA, H.S.; GÓRNIK, S.L.; BERNARDI, M.M. Farmacologia Aplicada à Medicina Veterinária. 5ª Edição. Guanabara Koogan, 2011.

URQUHART, G. M.; ARMOUR, J.; DUNCAN, J. L.; DUNN, A. M.; JENNINGS, F. W. **Parasitologia Veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, p. 292, 1998.

VERÍSSIMO, C. J.; BUENO, M. S.; CUNHA, E. A.; SANTOS, L. E. O controle da verminose em sistema intensivo de produção de ovinos para abate. In: _____. **Alternativas de controle da verminose em pequenos ruminantes / Coordenação de Cecília José Veríssimo**. Nova Odessa: Instituto de Zootecnia, 127 f. : il. p.35-50. 2008.

VIEIRA L.S. Métodos alternativos de controle de nematóides gastrintestinais em caprinos e ovinos. **Revista Tecnologia & Ciência Agropecuária**, João Pessoa, v. 2, n. 2, p. 49-56, 2008.

ZAJAC, A. M.; CONBOY, G. A. **Veterinary clinical parasitology**. 7. ed. Ames: Blackwell Publishing, 320p. 2006.